

700500199A

別紙1

厚生労働科学研究費補助金  
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

移植医療に関する国際比較分析に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 白倉 良太

3 / 18

平成18(2006)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

移植医療に関する国際比較分析に関する研究・・・・・・・・・・1

白倉良太

(資料) Annual Review 神経 2006

II. 分担研究

移植医療に関する国際比較分析に関する研究：骨髄移植関係・・・・・・・・12

岡本真一郎

III. 全体資料

1. マニラ会議要旨・・・・・・・・・・14

2. 第一回班会議議事要旨・・・・・・・・・・15

3. 第二回班会議議事要旨・・・・・・・・・・17

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・19

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
総括 研究報告書

移植医療に関する国際比較分析に関する研究

主任研究者 白倉 良太 大阪大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 移植医療政策に関連するシンクタンクの組織・機能を確立するべく方法論を1年間模索した。(1) 脳死移植実現までの30年間の歴史的資料のアーカイブ、データベース化 (2) 内外の現況をリアルタイムで知るための情報網の構築 (主にWEBのリンク) (3) 今後の法や基準の改善、改革活動に必要なシンクタンクの形成 をめざした。

白倉良太	大阪大学大学院 医学系研究科	教授
貫井英明	山梨大学	学長
福寫教偉	大阪大学大学院 医学系研究科	講師
古川博之	北海道大学大学院 医学研究科	教授
杉田正夫	山梨大学医学部 附属病院	助手
田中秀治	国土舘大学 スポーツ医科学科	教授
菊地耕三	(財) 臓器移植ネットワーク	副本部長 チーフコーディネータ
篠崎尚史	東京歯科大学市川総合 病院角膜センター	センター 長
岡本真一郎	慶應義塾大学 医学部	助教授
高橋恒夫	東京大学医科学研究所 細胞プロセッシング	教授
高原史郎	大阪大学大学院 医学系研究科	教授
長谷川友紀	東邦大学医学部医学科	助教授

#### A. 研究目的

わが国における移植医療の普及発展を計ることはもとより、世界の移植医療の危機を乗り越えるために、必要な最新の海外の状況、および共通認識等を集約し、分析を行い、必要な提言をおこなうことを目的とする。

#### B. 研究方法

分担課題は設けず以下の項目について共同作業を行った。

- (1) 脳死移植実現までの30年間の歴史的資料のアーカイブ、データベース化
- (2) 内外の現況をリアルタイムで知るための情報網の構築
- (3) 今後の法や基準の改正、改革活動に必要なシンクタンクの形成
- (4) 移植医療のグローバル化に伴う諸問題の分析と対応の検討

また、厚生労働省健康局疾病対策臓器対策室の要請で、臓器移植法改正や、WHOの会議に必要な資料の作製を行った。

#### C. 研究結果

(1) (2) については、構想と実現のための準備状況を以下にまとめる。

具体的には、臓器対策室にある、これまでの約20年間の移植に関する資料をはじめ、学会、研究会の事務局が保存する資料、患者団体が保有する資料をできるだけ電子ファイルにして、図書管理システムに準じた管理方法で保存することにした。電子化できないものはそのままPDFファイルにして保存するが、内容と資料名をリスト化して検索ができるようにする。

Webサイトのリンク網と、必要とする内容の定期的チェック・公表はリアルタイムに行えるよう工夫し、関係者 and/or 一般市民にホームペ

ページ上で公開する。ホームページは既存の移植関連サイトである“Transplant Communication”の移植学会が担当しているページを利用して立ち上げる。

資料の整理、データベース化の作業と、Web サイトの制作、維持は委託事業とすることにした。

立ち上げに最低2年、年間予算 500 万円で（株）シナジーと契約した。以後の、管理、維持、事業拡張のための年間予算（数百万円）は別途確保する。

シンクタンクについては、(1) (2) の結果についてくるものと考え、班研究終了時に組織構成を提案する。それまでは班会議で代行する。

(4) については、以下のような会議が行われた。

’05.4.18-20. Xenotransplantation Advisory Consultation

’05.9.10-14. A short informal meeting of experts in laboratory tests for assessing the infectious safety of xenogeneic transplantation trials, in particular for PERV

’05.9.14-16. Ethical issues on the care of the live donor

’05.11.6-9. Consultation on transplantation with national health authorities in the western pacific region

以上とは別に、臓器対策室からの要望で、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金「厚生労働科学特別研究事業」と共同研究で渡航移植の実態把握及びリスク解析を行った。外国で移植を受けた一部の患者は、ドナーソースが明確でなく、死刑囚からの提供、臓器売買といった倫理的に問題となるケースも含まれており、実数および成績を調査する方法が必ずしも容易ではなかった。現在国内で術後の治療を受けている患者の数は、3月9日現在で中間報告だが、腎臓が約 150 例、肝臓が約 200 例、心臓が約 100 例であることが判明。このうち、欧米で脳死移植を受けた心臓は極めて成績が良い（5年生存率が 80%以上）が、中国やフィリピンでの生体移植は合併症も多く、成績は悪いと推測された（手術死をした患者の数字は国内での調査では引っかけかかってこないため不明）。

#### D. 考 察

我が国における移植医療施策については、今後も様々な観点より、より良い方策を検討していく必要がある、その中で、諸外国の状況については、検討の際に参考になる。しかしながら、諸外国の状況については、刻々と変化しており、正確な情報を把握することは必ずしも容易ではない。今回の調査研究で、調査自体が内政干渉との批判を受けるなど海外渡航移植の事態把握が極めて難しいことが判明したが、移植患者の予後にも極めて深刻な影響があることから、対応策を立てるための調査研究の方法論から検討しなければならないことが明らかになった。そのシンクタンクを機能させるために、過去の資料、データの重要性も増加した。

移植医療政策に関連するシンクタンクの組織を作って、機能させるための方法論だが、厚労省臓器対策室内にその機能を構築するのがベストであるが、恒常的にそれを維持することは不可能との結論になった。恒常的に維持する環境としては（社）日本臓器移植ネットワークが適しているが、マンパワーを含めて物理的に無理であること、大学や研究所の移植関連部門（例えば大学付属病院の移植医療部など）にシステムを構築しても程度の差はあれ、ネットワークと同じ状況で、シンクタンク機能を維持することは困難と考える。平成 17 年度と同程度の予算が 18 年度も使えると仮定し、システムの立ち上げを含めて（株）シナジーと委託契約し検討している。その“頭脳”の維持には、厚労省、移植学会、患者の会、関連学会・研究会から支援が必要になると考える。

F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

杉田正夫、貫井英明：脳死・臓器移植の現状。  
Annual Review 神経 2006（中外医学社）  
p365-371, 2005

H. 知的財産の出願等 なし

(別紙・白倉資料1)

## 白倉班における調査・検討事項

### (臓器移植関係)

#### 1. 渡航移植の実態

- ・国別（欧米以外のアジア諸国も可能か）、臓器別、年齢別の件数
- ・日本人に対する渡航移植のルール。また欧州等の一定地域内において、レシピエントの移動も含めた国際的な臓器配分ルールの有無。

#### 2. 諸外国における優先提供の実態

- ・米国は優先提供を許容、ヨーロッパ諸国では認められるか。
- ・米国での優先提供の運用実態（OP0における運用方法、またOP0毎の違い）。

#### 3. 小児臓器提供について

- ・被虐待児の取扱い（被虐待児を排除しているか、排除しているとすればその方法）

#### 4. 臓器提供意思表示の方法

- ・海外の意思表示カードの内容（カードそのものの入手）、普及率・所持率について
- ・登録制は採用されているか。
- ・運転免許証・被保険者証は活用されているか。
- ・どのような意思確認方法により臓器提供に至るかの割合（意思表示カード有、家族による本人意思の推定、本人意思不明での家族意思など、どの方法で提供に至るのか）

#### 5. 脳死に対する考え方の各国比較

- ・脳死判定基準の改正、補助検査追加等の有無
- ・各国の法律・ガイドラインにおける意思表示要件・臓器移植に関する各国の年報等の和訳

#### 6. EUROTRANSPLANT 等における臓器配分の方法

（臓器が出た国のレシピエントに提供されるような仕組みになっているのか、特別な国内法が存在する場合には、どのような運用をしているのか）

#### 7. 米国における臓器配分ルール (UNOS と OP0 の関係) の整理

#### 8. 臓器提供病院に対するインセンティブの確保

- ・Spanish model 以外に、日本の制度に馴染む方法があるか。

### (組織移植関連)

#### 9. 組織移植に関する各国の規制状況。またヒト由来組織の医療材料としての扱い、売買されているか等 → WHO会議における情報収集

#### 10. 臍帯血移植の普及状況 (レシピエント選択基準など)

### (造血幹細胞移植関係)

#### 11. 米国における骨髄バンク、臍帯血バンク体制の再整理

#### 12. 米国の50歳以上の骨髄ドナーにおける有害事象の発生率について

- ・国内の非血縁ドナーの提供年齢上限を50→55歳まで引き上げるという議論を踏まえ

#### 13. 臍帯血の薬事法上の取扱いに関する各国の状況

（生物由来医薬品としての扱いとなっているのか、トレーサビリティを確保しているか等）

# Annual Review 神經 2006

2006 年 1 月 20 日 発行

中外医学社

## 2. 脳死・臓器移植の現状

山梨大学脳神経外科講師 杉田正夫  
同 学長 貫井英明

**key words** brain death, transplantation, confirmatory test, Spanish model, opting in

### 動 向

日本の臓器移植法<sup>1)</sup>は、1997(平成9)年7月16日に成立し、判定の基本的事項を示した施行規則および個々の検査法を示した指針—ガイドライン<sup>2)</sup>とともに同年10月に各施設に通達された。

しかし、この通達後1年以上、脳死・臓器移植は行われなかった。1999(平成11)年2月に高知赤十字病院で最初の脳死臓器移植が行われて以来、2005年3月末までに37例で法的脳死判定が施行され、そのうち36例で臓器移植が行われた<sup>3)</sup>。

手元にある厚生労働省の会議資料では2004年10月までに法的脳死判定が行われた31例の原因疾患をみると、脳血管障害が22例(71%)と最も多く、中でも脳動脈瘤破裂による例が全体の半数以上を占める。これに頭部外傷の6例を加えると、90%が脳神経外科領域の疾患であり、脳死臓器移植に関し、脳神経外科医が大きな役割を果たしていることが明らかである。法的脳死判定の行われた31例の年齢は10代から60代まで分布しており、40代、50代の例が多く認められるが、10代、20代の比較的若い例も含まれている(図1)。

2005年3月末までの脳死臓器移植の件数は、心臓27例、肝臓28例、肺22例をはじめとして表1のごとくであるが、医学的理由で移植に至らない臓器も多く、移植医側は臓器の不足を強く感じて

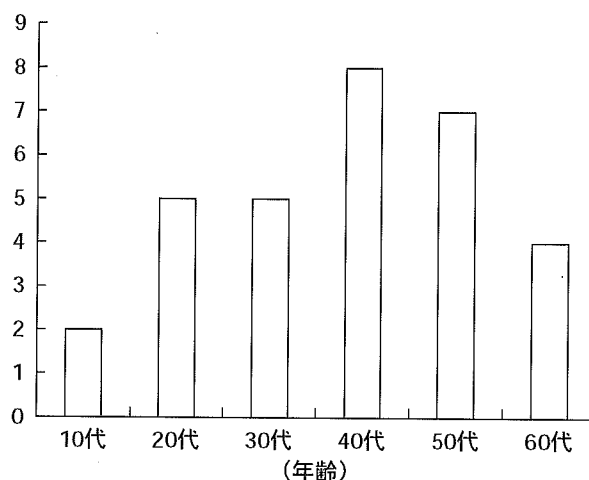


図1 脳死下臓器提供者の年齢分布

表1 脳死臓器移植件数  
(2005年3月末まで)

心臓	27
肺	22
肝臓	28
膵臓	3
膵腎同時	15
腎臓	43
小腸	1
合計	143

いるようであり、最近になって移植医側から様々な働きかけが出てきている。

実際、人口100万人あたりの臓器提供者数は、

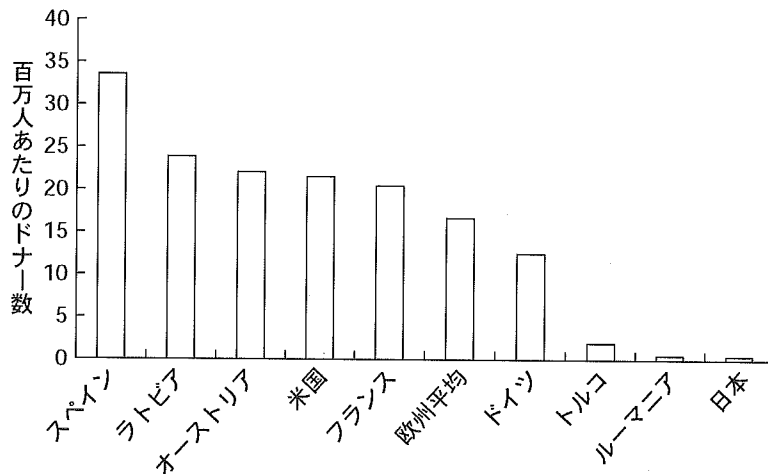


図2 世界の臓器提供者数 (2002年) (文献4を改変)

2002年の統計で0.5であり、欧米諸国で最も提供者数の多いスペインの33.7と比較してかなり低い数値である(図2)<sup>4)</sup>。この理由としては、まず、臓器提供者の対象が異なるためであると考えられる。スペインではopting out, すなわち、臓器提供に反対の意思表示がないものを提供者とする方式が採用され、国家的なドナー登録システムが存在する<sup>4)</sup>。一方、我が国では、opting in方式, すなわち、臓器提供の意思表示をしたもののみを対象としている。さらに、現行法では本人の意思表示かつ家族の同意が必要とされる。opting in方式はアメリカ、カナダ、ドイツなどの移植が多い国でも採用されていることから、臓器提供者となる対象者決定の方式以外にも、多くの解決すべき問題点があると考えている。

### A. 脳死と人の死に関する問題

まず、もっとも基本的な問題である脳死が人の死であるか否かに関しては全く検討されておらず、相変わらず臓器移植を前提とした人の死である脳死と、人の死でない脳死が混在している状態が続いている。

世界各国の法整備の現状をみると、脳死を人の死と規定されていないのは、日本以外にはルーマ

ニア、ヨルダン等数カ国のみで、アメリカ、フランス、ドイツなど欧米各国<sup>4,5)</sup>、アジアでもフィリピンや、日本よりも法整備が遅かった韓国でも明確な規定がなされている<sup>6)</sup>。この点に関して、法改正の動きがみられるものの、まだ実現していない。

この2つの脳死の外に法的脳死判定の前段階としての臨床的な脳死判断をすることが、ガイドラインに示されており、臨床的脳死とよばれているが、この臨床的脳死の施行に関しては見直しを行う必要があるとの意見が出されている<sup>7)</sup>。

### B. 法的脳死判定の手技・手順に関する問題

法的脳死判定の手技・手順に関する問題点は、特に初期の頃指摘されたが、1999(平成11)年に厚生省研究班により、法的脳死判定マニュアル<sup>8)</sup>がまとめられてからは大きな問題は起こっていない。

また脳波検査施行に際してのアーチファクトの問題が指摘されていたが、厚生省研究班によるマニュアル<sup>9)</sup>が出され、それにそった対策と検査施行者の学習がなされたこと、および脳神経外科学会から必要に応じ脳波検査専門委員を派遣して



いることから最近は、問題が解決されたと考えている。

さらに臓器提供病院の医師が大きな負担と感じていた医学的検証作業も検証資料フォーマット<sup>10)</sup>が作製されたこと、および検証班が提供病院まで出向いていくことになり、負担は軽減したと思われる。

### C. 脳死判定における補完的検査 (confirmatory test)

現行法では7種類の脳幹反射の消失を確認することが必須条件になっているため、臨床的には明らかに脳死と判断できる例でも、法的脳死判定が行えない。それに関して、厚生省の研究班からの報告が出されたが、補助検査により法的脳死判定の一部を代替する可能性が示されているのみであり、いまだ解決されていない。現時点で有用と考えられる補助的検査としては、脳循環検査と電気生理学的検査があげられる。

#### 1. 脳血流検査

欧米諸国では脳循環の完全停止を証明することで脳全体が不可逆的な障害をきたしていることを証明する補助診断 (confirmatory test) として認められている。その位置づけは国によって多少異なるが、眼球の損傷などで脳幹反応が検査不能であった場合や barbiturate などによる薬物のため脳波所見が判定できない場合には脳血流検査を confirmatory test の一手段として認めている。全ての頭蓋内血流の途絶は、全ての脳機能に不可逆的障害をもたらすことから、脳死における本質的事象と考えることができる。脳血流検査の一つとして single photon emission tomography (SPECT) がある。蓄積型脳血流トレーサーを用いた SPECT による脳死の確定は “hollow skull sign” によって行われる。臨床的に脳死と判定さ

れても、天幕上の血流は途絶しているが天幕下に残存脳血流がみられる場合や、天幕下の血流は途絶しているが天幕上に残存脳血流がみられる場合には、初回評価から 18～48 時間後に再評価を行い、“hollow skull sign” を確認する必要がある<sup>11-13)</sup>。この検査法に関してはいかに少ない血流を的確に評価できるかが鍵になるが、厚生労働省の研究班で検討が行われ、慎重なプロトコールの作成が進んでいる<sup>14,15)</sup>。その他、文献的には CT angiography と perfusion image を組み合わせた脳血流評価での脳死診断法の報告もあり<sup>16)</sup>、我が国での取り組みにも取り入れる要素と考えている。bed side で容易に行える脳血流検査として transcranial doppler sonography (TCD) があるが、測定不能な場合の評価が難しく、まだ解決すべき問題点が多い<sup>17)</sup>。

#### 2. 電気生理学的検査

脳幹機能の評価する検査法として聴性脳幹反応 (ABR) が現時点でも、临床上よく用いられている。しかしながら ABR は聴覚路の機能評価であるため延髄機能の評価できない。また、鼓膜損傷をはじめとする、聴覚の障害を有する症例では評価不能である。そこで、短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) を用いた脳幹機能評価の有用性につき検討が進められている<sup>18)</sup>。脊髄損傷の例では評価不能となるが、脳幹背側にて ABR と SEP の経路が近接しており補完的な検査法であると考えられる<sup>19)</sup>。

### D. 意思表示カードに関する問題

1997年10月から2005年3月までに927人が意思表示カードを提出しており、年間100人以上の臓器提供の申し出がある計算になる<sup>20)</sup>。しかし実際に法的脳死判定が行われたのはこの期間内では38例。(提供: 36, 提供に至らず: 1, 脳死判定中

表2 意思表示カード所持に関する情報(件)とその結果(2005年3月末現在)

脳死下臓器提供	36
法的脳死判定を実施したが臓器提供に至らなかった件数	1
心停止後腎・組織提供	88
心停止後腎提供	20
組織のみ提供	404
提供に至らず	378
計	927

止: 1) であり, この差が問題になっている(表2). 現在, 法的に臓器提供が認められているのは, 大学付属病院, 日本救急医学会指導医指定施設, 日本脳神経外科学会専門医訓練施設A項, 救命救急センターの4類型である. 脳死下臓器提供を希望した578人のうち, 臓器提供病院での意思表示の提示は281件で, それ以外が297人である. すなわち約半数が臓器提供病院以外の医療機関に提出されており, 臓器提供病院の拡大という問題が生じている(表3).

また, 臓器提供病院から心停止以前に移植ネットワークに連絡があったのは163例であり, 臓器提供施設の163例中38例で法的脳死判定が行われたが, 残りは法的脳死判定が実施されなかった.

その理由は様々で, 脳死判定基準を満たしていないもの, 医学的に臓器提供の適応がないもの等であり, 内訳は表4に示した<sup>20)</sup>.

さらに, 以前から問題になっており少しずつ改善されてきた意思表示カードに関しては記載不備も多数認められ, これをどのように解決するかの検証が進んでいる<sup>21)</sup>.

## E. 小児の脳死・臓器移植の問題

小児の脳死・臓器移植を認めるべきか否かについては, まず, 15歳未満の例での臓器提供意思の有効性について考慮しなければならない. 従来は15歳未満の意思表示は法的に有効でないとい

表3 意思表示カードが提示された施設\*

4類型	281
4類型以外(医療機関)	160
4類型以外(医療機関以外)	137
計	578

\*4類型:

大学附属病院  
日本救急医学会指導医指定施設  
日本脳神経外科学会専門医訓練施設A項  
救命救急センター

表4 法的脳死判定を実施しなかった理由(重複回答)

・脳死判定基準を満たさず	79
・医学的適応外	32
・家族の承諾得られず (心臓停止後を希望, 献体希望を含む)	28
・心臓停止直前・蘇生中の連絡	14
・本人の意思表示が無効と判断	2
・院内倫理委員会未承認	1

うことで認められていないのは周知の事実である.

一方で, 小児の臓器提供が不可能であるため, 幼児の渡航移植 travel for transplantation は今もって行われ, 患者および家族に医学的, 精神的あるいは経済的に重大な負担をかけている<sup>22)</sup>. また, 諸外国から臓器売買 organ trafficking との誤解を招く一因ともなっている<sup>23)</sup>.

小児の脳死判定基準も作製され現実に数多くの小児患者が臓器移植を待って待機していること<sup>24)</sup>から, 15歳未満の例でも家族の承諾のみで臓器提供を可能にしてはどうか, という意見が出されている. しかしこれは本人と家族の承諾を必要とする臓器移植法の原則を崩すことになり, 混乱が予想される.

また, 小児の場合, 脳死状態になって長期間生存する例, いわゆる“慢性脳死”が成人例よりも多く認められる. 10年以上生存した例も存在し<sup>25)</sup>, 日本国内でも同様の事例が報告されている<sup>26)</sup>. Shewmonの報告した事例を詳細に検討すると,

本邦における最低限の脳死判定基準を満たす検査は行われておらず、脳死状態からの回復を示すものでもないが、脳死について精通した医療関係者以外には脳死・臓器移植に対して否定的な感情をもたらす事項でもある。以上のことから小児の脳死・臓器移植に関しては、時間を掛けて検討する必要があると思われる。

## F. 臓器提供施設要件に関する問題

前述したように、臓器提供施設は4種類の病院に限定され、高度の救急・救命処置が施行できる施設と規定されている。これは、脳死判定の前提条件である「現在行いうる適切な医療」を担保することにあり、新たに臓器提供施設として、日本脳神経外科学会専門医訓練施設C項まで拡大できないかという要望がある。しかし、C項施設の認定規定からみても、規模は小さく、経済的、人的な負担増加は避けられず、さらに施設内の倫理委員会設置、脳死判定チームの確保も必要なため<sup>21)</sup>、容易に臓器提供施設の拡大はできないと考えている。

提供施設の拡大が無理ならば患者を搬送したらどうかとの意見もあるが、搬送中の患者管理は誰に責任があるのか、「移植目的の搬送のため治療が不十分になるのではないか」批判等々の問題点があり、この案は現実的ではない。

法的脳死判定を厳正に施行するとなると大変な労力と時間が掛かるとの意見が多いため、脳死判定チームを派遣して当該施設の負担を軽減したらよいかとの意見もあるが、チーム編成、派遣のタイミング等、多くの問題がある。

## G. 臓器提供意思の確認時期に関する問題

レシピエントの意思確認時刻を早めてほしいという要望が移植医側から出ている。それは、現在、

第2回法的脳死判定終了後、すなわち患者が死亡したと確認された後にレシピエントの意思確認が開始されることになっているが、これを第1回法的脳死判定終了後に早めてはどうかとの要望である。厚生労働省の資料によれば、これによって第2回法的脳死判定終了より臓器摘出手術開始までの時間が13時間以上であった例では、平均10時間44分短縮されるとの結果が出ているものの、この時間短縮が移植臓器数を増加させるか否かは不明である。

実際に第1回法的脳死判定後にレシピエントの意見確認を行うことになると、患者が死亡する以前に臓器摘出が計画されてしまうため、「現在行いうる適切な医療」の担保がなされるか、また、第2回目の法的脳死判定が厳正に行われられないのではないかと批判が生じると可能性が危惧される。

## H. 臓器提供施設に対する経済的支援の問題

日本臓器ネットワークの資料によれば、脳死・臓器移植施行時の提供施設の支出は、26例目までの集計で、施設により大きな差が認められる(図3)。その開きの原因としては、現在、移植ネットワークから交付される、移植関連費用交付金の請求可能範囲が不明確であり、特に人件費をどの範囲までどの位の時間請求するかが決まってい

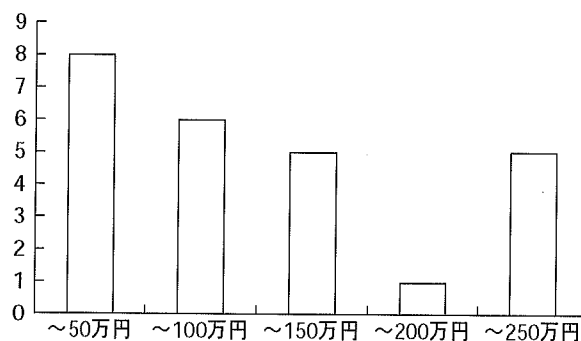


図3 脳死下臓器提供関連費用交付金(申請額)

ないため、大きく請求額が異なってくるものと思われる。最高額は615万円、平均で132万円であり、移植ネットワークから払われる限度額である100万円を超えている。すなわち、臓器提供施設は、法的脳死判定における肉体的、精神的負担に加え、経済的な負担も背負っていることになる。

加えて、日常臨床活動の損益分、たとえば手術室の占有による手術例の制限、外来患者への影響、救急患者の受け入れ制限等々が含まれていない上、請求手続きも複雑である。現在これらの点を解決すべく検討が進められているが、現在の医療費抑制の状況の中、どの程度の額が認められるのかが問題ある。

## 1. 臓器提供施設に対する訴訟の問題

これまで常に批判にさらされてきた提供施設としては、何らかの公的な訴訟対策が必要であることを、厚生労働省に要望してきたが、現在なおその検討はなされていない。

訴訟ではないが、現在4つの施設が弁護士会人権救護委員会から、人権侵害があったと申し立てられており、臓器提供のために誠意をもって判定した後も長期にわたって精神的負担を強いられている現状であることも重要な問題である。

### むすび

日本の脳死臓器移植法は他国に例を見ない厳格なもので、移植臓器が不足していることは事実である。しかし、国民感情や、社会基盤にそって制定されており、慎重に対応すべき事柄である。現実には、脳死臓器移植が数多く行われている米国で、脳死判定の実体として、瞳孔反応をはじめとする臨床的検査や confirmatory test について、不完全な記載しかされておらず、法的、人道的側面から脳死判定における医療の質を向上すべきであると指摘する報告<sup>27)</sup>も出され、波紋をよんだ。欧

米の現状をそのまま日本に応用すべきではないことは、言を待たない。

移植臓器の不足している現状を考える際、スペインでの取り組みは、ドナー登録システムのみではなく、国家的取り組みとしての移植機関の設立、ネットワークの構築、コーディネータの養成・教育をはじめとする大きな取り組みであり、Spanish modelとして世界的に知られるようになった<sup>28)</sup>。尊い臓器提供者の意志を尊重できるようなシステムの構築や脳死・臓器移植に関する教育、意思表示カードの普及啓発活動などを充実させる必要<sup>29)</sup>があると思われる。

脳神経外科医をはじめとする臓器提供側の医師は、脳死臓器移植に関し大きな役割を果たしているが、同時に大きな負担を抱えているのが現状であり、これをいかに改善していくかが、日本の脳死・臓器移植発展の鍵であると考えている。

## 文献

- 1) 臓器の移植に関する法律. 法令第104号. 1997.
- 2) 臓器の移植に関する法律の運用に関する指針(ガイドライン). 健医発第1329号. 1997.
- 3) 日本臓器移植ネットワーク. 脳死での臓器提供. Data File 2005; <http://www.jotnw.or.jp/datafile/example.html>
- 4) 瓜生原葉子, 長谷川友紀, 高橋公太, 他. 欧州における臓器提供の現況と推進への取り組み 日本臓器提供数増加に向けて. 移植. 2004; 39: 145-62.
- 5) Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology. 2002; 58: 20-5.
- 6) Bollinger RR, WH Cho. Organ allocation for transplantation in the USA and Korea: the changing roles of equity and utility. Yonsei Med J. 2004; 45: 1035-42.
- 7) 山本保博, 横田裕行. 救急施設からみた脳死下臓器提供の問題点. 移植. 2002; 37: 141-6.
- 8) 厚生科学研究費特別研究事業「脳死判定手順に関する研究班」平成11年度報告書. 脳死判定マニュアル. 2000.
- 9) 厚生科学研究費特別研究事業「脳死判定における脳波検査の課題に関する研究班」平成12年度報告書. 法的

- 脳死判定における脳波測定時のアーチファクトの原因と対策. 2001.
- 10) 厚生省科学研究費特別研究事業「脳死判定手順に関する研究班」平成13年度報告書. 脳死臓器移植に関する検証資料フォーマット. 2002.
  - 11) Al-Shammri S, M Al-Feeli. Confirmation of brain death using brain radionuclide perfusion imaging technique. *Med Princ Pract.* 2004; 13: 267-72.
  - 12) 熊田恵介, 福田充宏, 小濱啓次, 他. 脳死状態の画像所見 Spect 像を中心に. 脳死・脳蘇生. 2004; 16: 57-61.
  - 13) Okuyaz C, Gucuyener K, Karabacak NI, et al. Tc-99m-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death in children. *Pediatr Int.* 2004; 46: 711-4.
  - 14) 赤澤康裕, 桂康 洋, 松浦良平, 他. 脳死ファントムによる脳組織低灌流の評価 SPECT の画像再構成法による影響. *神経内科.* 2005; 62: 38-43.
  - 15) 貫井英明, 小川 彰, 嘉山孝正, 他. 法的脳死判定における脳血流検査の役割. 「脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究」厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)平成16年度研究報告書. 2005. p.30-41.
  - 16) Qureshi AI, JF Kirmani, AR Xavier, et al. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. *Neurology.* 2004; 62: 652-3.
  - 17) Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, et al. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation.* 2004; 77: 71-5.
  - 18) 横田裕行, 有賀 徹, 園生雅生, 他. 臓器提供施設内における脳死判定に関する研究. 「脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究」厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)平成16年度研究報告書. 2005. p.19-29.
  - 19) 久保田稔, 横田裕行, 畝本恭子, 他. 短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)の脳死診断における有用性. 脳死・脳蘇生. 2004; 16: 62-8.
  - 20) 日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供意思表示カード(シール)による情報. Data File 2005; <http://www.jotnw.or.jp/datafile/card.html>
  - 21) 北原孝雄, 有賀 徹, 横田裕行, 他. 臓器提供病院における医師の役割と問題点. 「脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究」厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)平成15年度研究報告書. 2004. p.95-102.
  - 22) Dodo H, Ishizawa A, Oho S, et al. Heart transplantation in children in foreign countries with reference to medical, transportation, and financial issues. *Jpn Circ J.* 2000; 64: 611-6.
  - 23) 白倉良太. WHO 国際会議報告. 移植. 2004; 39: 65-76.
  - 24) 竹下研三. 子供の脳死について. 脳と発達. 2000; 32: 440-1.
  - 25) Shewmon DA. Chronic “brain death”: meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology.* 1998; 51: 1538-45.
  - 26) 杉本健郎, 飯沼一字, 二瓶健次, 他. わが国の小児「慢性脳死」「長期脳死」の現状. 脳と発達. 2005; 37 Suppl: 394.
  - 27) Wang MY, Wallace P, Gruen JP. Brain death documentation: analysis and issues. *Neurosurgery.* 2002; 51: 731-5.
  - 28) Chang GJ, Mahanty HD, Ascher NL, et al. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? *Am J Transplant.* 2003; 3: 1259-63.
  - 29) 菊地耕三. 心臓移植: 脳死臓器提供の現状と課題. 移植. 2003; 38: 258-62.

移植医療に関する国際比較分析に関する研究（H16-再生-005）

分担研究者 岡本真一郎 慶應義塾大学医学部助教授

研究要旨：担当分野である骨髄移植及び関連する臍帯血移植について、グローバル化の進む中、国際間の造血幹細胞の効率的かつ安全な exchange を目的としてスタンダードを定め、その細目についてのガイドライン作成する必要性が叫ばれている。本研究では、造血幹細胞移植の種々の規制について、最近の世界の実情を調査し、今後の進むべき方向性、国際間のハーモナイゼーション実現のための方法論について考察する。

A. 研究目的

世界各国/地域における造血幹細胞に関する規制の現状を整理し、今後の規制のあり方について検討を加えた。

B. 研究方法

年2回開催される World Marrow Donor Association (WMDA) の working group meeting、北米骨髄バンク (National Marrow Donor Program, NMDP) の年次総会、そして2004年5月に東京で開催された第5回 International Donor Registry Conferenceにおいて、造血幹細胞に関する各国/地域の regulation の現状について情報を収集した。

(倫理面の配慮)

結局個人情報を含む調査は実施されなかったが、基本的には個人レベルでの情報に関しては十分なプライバシーの保護、個人情報の秘匿、情報公開のあり方などについて、十分な配慮のもとに調査する方針とした。

C. 研究結果

日本は HLA 適合血縁者ドナーが見出されない場合、HLA 適合非血縁ドナー、非血縁臍帯血、HLA 不適合血縁ドナーなどの alternative sources により、国内において移植に必要とされる造血幹細胞のすべてを自給できる数少ない国である。特に臍帯血バンクの整備と成績向上に伴い、海外に造血幹細胞を求める頻度は着実に低下している。しかし、海外においては造血幹細胞ソースの約60-70%を海外ドナーに依存しているのが現状である。近年、各国/地域における造血幹細胞に関する規制が制定/実施されるようになり、迅速かつ効率よい造血幹細胞の輸出入の障害となりつ

つあることが懸念されている。

造血幹細胞移植に関する規制は global なものと local なものに分けられる。前者には WMDA より提案された国際間 (国境を越えての) 非血縁者間造血幹細胞移植のスタンダードとその細目 (ドナーに対するインフォームドコンセントの内容、同一ドナーからの2回目以降の採取など) に関する guideline が挙げられる。また最近では、World Health Organization (WHO) が他の臓器・組織移植とともに造血幹細胞移植に関して実態を調査し、規制を検討する動きがある。一方、後者には米国 Food and Drug Administration (FDA)、欧州の European Parliament/Council、オーストラリアの Therapeutic Goods Administration (TGA)、カナダの Standards for Cells, Tissues and Organs (Z900.2.5) などの regulation/act/directives が挙げられる。

FDA による規制は Registration and Listing (2001年1月)、Donor Eligibility (ドナー適格性) (2005年5月)、Donor Eligibility Guidance (ドナー適格性評価) (2005年5月)、Good Tissue Practice (2005年5月) からなり、2005年5月より非血縁者臍帯血/末梢血に加えて非血縁者骨髄も規制対象に加えられた。ドナー適格性に関しては移植片を介して伝播する可能性のある感染症のスクリーニング、ドナーの異種移植の既往、異種移植を受けた患者との close and frequent contact、感染に関する危険行動/習慣など、移植片を介した感染伝播の防止に大きな weight が置かれている。さらに、感染症 marker の検索に関しては検査キットと検査機関の certification、ドナーの既往歴聴取をおこなう者に関しても規定が設けられている。しかし一方で、不適格と判断されたドナーからの造血幹細胞

採取と移植に関しては、移植片の適切な保管、labeling, urgent medical use の documentation、そして移植医/患者への IC 等の条件を整える事で使用を認める方針が明らかにされている。

EU の European Directive on Human cell and tissue transplantation は Quality and safety requirements, Ethical aspects, Inspection and accreditation, Traceability, Import/Export に関しての規定を定めている。規制の対象となる造血幹細胞移植の領域は FDA と比較して多岐にわたっている。カナダの Standards for Cells, Tissues and Organs やオーストラリアの TGA では造血幹細胞に関する standard が他の細胞/組織移植とは独立して設定されており、TGA では以前の FDA のように細胞の manipulation の程度によって規制が異なっている。

WMDA は 1988 年に設立された全世界の骨髄バンクおよび臍帯血バンクの代表からなる機構であり、国際間の造血幹細胞の効率的かつ安全な exchange を目的としてスタンダードを定め、その細目についてのガイドライン作成を行ってきた。最近ではこれまでに提唱してきたスタンダードやガイドラインをもとに各バンクの accreditation を開始し、新設バンクの健全な成長と、グローバルレベルでの造血幹細胞の exchange に関するコンセンサスの更なる確立を目指している。

#### D. 考察

ヒトの組織/細胞 products に関する規制の問題点は、造血幹細胞と他の組織/細胞の移植が異なる点に十分な配慮がなされていないことである。造血幹細胞移植は HLA によってドナーとレシピエントは 1 対 1 対応となることが根本的に異なる事に加えて (1) 大多数の造血幹細胞 products は病院で調整されるが、病院は commercial manufacturers でない事。(2) 造血幹細胞ソースを扱う殆どすべての分野の活動は非営利団体によるものである事 (3) 患者の risk/benefit profile 他の領域とは大きく異なることなどが挙げられる。特に国際間で造血幹細胞を交換する場合にはドナーとレシピエントが存在する両国/地域の規制を満たす事が不可欠となり、exchange の迅速性と効率が要求される造血幹細胞移植の大きな障害となっている。特に感染症検査に関しては、ドナー/レシピエントの 1

対 1 対応が原則の造血幹細胞移植においては、global consensus に基づいた flexibility を持たせる事を検討すべきである。日本以外のアジア諸国においても造血幹細胞移植は盛んに施行されているが、その regulation に関して確立したものがないのが現状である。今後は各国/地域の規制を尊重しつつも、WMDA/WHO のリードの下にその規制の harmonization を図る事が強く望まれる。

#### E. 結論

日本以外のアジア諸国においても造血幹細胞移植は盛んに施行されているが、その regulation に関して確立したものがないのが現状である。今後は各国/地域の規制を尊重しつつも、WMDA/WHO のリードの下にその規制の harmonization を図る事が強く望まれる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

分担課題に関連した発表はなかった。

#### H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特記すべきことなし。

## マニラ会議要旨

これまで実施された、マドリッド、アムステルダム、バンクーバー、オタワ会議の西太平洋会議との位置付けであった。今回のディスカッションを元に、理事会に Recommendations を出す予定。アジアの小国が多いため、他の会議とは全く異なった議論展開で行われた。政府間の会談であり、confidential に進めるというWHOの配慮（対中国）があった。

主立った議論は、

1) Living donor が増加しているのは世界と同様。しかし、WHOとしては死体からの提供を第一とする点で、各国が一致。小国からはそれでは自立は不可能であり、ネットワークを要望する意見が出た。これは、WHOの定義する"Transplant Tourism"を再考する発端となり、最終版は事務局に一任されたが、昨日の最後の draft では、"the purchase of organ abroad that includes access to an organ whilst bypassing national and regional law, regulations and/or rules."となっている。

2) 中国の厚生副大臣が出席、今回の議長に選出された。living donor についてアジアの国々では、移植のプロモートに不可欠であるとの意見が多い。中国厚生省からは、ドナーセクションで、事故死、病死などの死因が報告されたが、副大臣から、死刑囚ドナーについて言及があった。犯罪を犯したものが、国家、人民に対して犯罪に対する Compensate という考え方がるので、国内法的には問題が無いという理解。他国の批判になっている点についても、「文化を理解し合いましょう。」という発言。

3) フィリピンからは、生体ドナーに対する compensation として、医療費の他に機会損失として\$2000-3000 の支払いが発生している。これも国が認めているので、WHOが禁止すると国内的には対応できない。との意見。

日本からは、tourism, trafficking の防止からも、1) WHOが国際シェアコードを提言するべき。2) 特にアジアの政府間での移植情報交換システムが必要である。3) 小国の移植を実施させるためにも、国際間シェアリングと、各国の Deceased donor プログラムの普及を平行して目指すべき。と発言した。

幸い、Health Authority の会議で、行政からの参加という配慮があったため、懸念されていた、倫理面での感情論は一切無く、淡々と進んだ。また、WHOから、片岡室長に対して、日本での会議開催を再度、求めており、室長からは、来年の3月以降で、Deceased ドナーのプロモーションをテーマに考えるとの発言。

「臓器移植法」改正案の審議中に開催できるのが理想だが、予算や準備を考えると難しいかもしれないが、Task Force として、動くべきか判断する必要がある。



厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
平成17年度「白倉班」第1回班会議  
議事要旨

期 日：平成17年11月12日（土）14：00～16：10

会 場：八重洲倶楽部 第7会議室（東京駅八重洲地下街）

出席者：白倉、古川、篠崎、杉田、岡本、高橋、長谷川、高原、福鳶、今川（田中の代理出席）

陪席者：片岡室長、高岡主査、福田

欠席者：菊地、田中

1. 出席者の自己紹介 資料 1
2. 中間・事後評価委員会の評価結果／要改善点 資料 2  
継続になったことの報告があった。
3. 平成17年度研究計画進捗状況：
  - ・ データベース化と Web 公開事業の業務委託契約  
委託契約書を回覧し、とりあえず1年間の契約を締結したことが報告された。
  - ・ データの集積、編集、入力 資料（スライド）  
臓器移植対策室から入手したファイルの内容を吟味し、改訂の要否、追加の要否などを検討している（資料を作成し、今後持ち回りで検討）。対策室で取り上げていない項目を追加する。項目を次のように内容別に分類する。
    - I 厚労省臓器移植対策室資料
    - II 国内外の移植の現況
    - III インターネットリンクサイト  
アドレスだけでなく、簡単な内容紹介
    - IV 患者会のページ
      1. 待機患者 アンケート調査
      2. 移植者 アンケート調査
      3. Q&A
      4. 支援体制いろいろ
      5. イベント紹介
    - V 教材コーナー  
一般に公開して、学習の資料にしてもらう。
  - ・ データ検索システムに関わるプログラムの開発・作成 資料（スライド）  
全てのファイルをカード検索できるように、図書カード形式のデータ検索システムを構築する。ファイルメーカープロによるカードのサンプルを用いて説明があった。
  - ・ アクセス制限システムの構築に関わるプログラムの開発・作成  
IDとパスワードを使ったアクセス制限をファイル毎に設定できるようにする。
  - ・ 予算について  
開発と、データベース化には人手を要する。  
研究班の予算（500万円 x 2年）で完成をめざす。  
維持費は数百万で可能（予算に応じた維持内容となる）。維持費の予算はスポンサーを募って寄付金でまかなう。などの議論があった。
4. 日本移植学会との合同WGの編成 資料（スライド）
  - ・ 渡航移植や臓器売買の問題、非血縁生体ドナーの激増など日本の状況把握と学会員への周知、WHO及びISOTへの対応などが必要となってきたことから、学会の国際委員会のもとに「国際倫理問題ワーキング」を設置する事になった。
  - ・ この研究班と合同でWGを編成したい旨、学会から提案があった事が諮られた。

- ・ 移植学会会員であり、この研究班の班員である次の者を、WGメンバーに推薦する事とした。  
白倉、古川、篠崎、高橋、田中、長谷川、高原、福嵩  
これに、移植学会側から小林英司理事、加藤俊一倫理委員会委員長に入っていただく。  
なお、臓器移植対策室から高岡主査にオブザーバー参加してもらう事が了承された。

#### 5. WHOが開いた過去の専門者会議

資料6

資料に基づいてWHOの移植に関する取り組みの経過並びに目的について説明があった。

#### 6. マニラ会議の報告

- ・ 会議名：“Consultation on Transplantation with National Health Authorities in the Western Pacific Region”
- ・ 2005. 11. 7-9、フィリピン／マニラで開催された。西環太平洋の17カ国が参加。
- ・ Health Authority の会議、つまり政府間の会談であり、confidential に進めるというWHOの提案があった。
- ・ 目的：マドリード会議の東アジア版（ただし、異種移植の話はなかった）。今回のディスカッションを元に、理事会にRecommendationsを出すとの事。
- ・ 成果？：中国の厚生副大臣が出席、今回の議長に選出された。
- ・ 中国厚生省からは、ドナーセレクションで、事故死、病死などの死因が報告されたが、副大臣から、死刑囚ドナーについて言及があった。犯罪を犯した者が、国家、人民に対して犯罪に対するCompensateという考え方があるので、国内法的には問題が無いという理解。他国の批判になっている点についても、「文化を理解しましょう。」という発言だった。（これに対するブーイングはなかった）
- ・ フィリピンからは、生体ドナーに対するcompensationとして、医療費の他に機会損失として\$2000～3000の支払いが発生している。これも国が認めているので、WHOが禁止すると国内的には対応できない。との意見だった。

#### 7. 「WHOの懸念する移植の倫理性の破綻」に対する対応

この点については、今回のマニラでも提示があった。

以下の点について自由討議を行った。

- ・ WHO Guiding Principles 1991（資料3）の見直し
  - ① 非血縁者間生体移植／交換移植
  - ② 血縁者間生体移植の自主性確保
- ・ 渡航生体移植（臓器売買）の実数把握
  - ① 韓国の対応（大多数の症例を把握、調査した？来年の日韓フォーラムで報告予定）
  - ② 中国国際臓器移植支援ネットワークセンター（資料4）
  - ③ 行政的監視・監督体制
- ・ 細胞、組織の国境を越えての移動（必ずしも国家間支援体制ではない）
- ・ 異種移植の臨床応用

#### 9. その他

移植倫理合同WG 12月25日（日）大阪にて 調整予定  
第2回班会議 2月4日（土）開催で調整

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
平成17年度「白倉班」第2回班会議

期 日：平成18年2月4日（土）14：00～16：00  
会 場：八重洲倶楽部 第11会議室（東京駅八重洲地下街）  
出席者：白倉、杉田、高橋、長谷川、高原、田中  
陪席者：高岡主査、小林（英司、合同WG委員長）、今川  
欠席者：岡本、菊地、古川、篠崎、福畠

1. 資料紹介

- 1) 前回議事要旨
- 2) Transplantation Society News, 3<sup>rd</sup> Int Conf Living Donor ---, WHO Aide-memoire
- 3) 移植関連データ アーカイブシステム 図書カードの紹介、業務委託費見積
- 4) 中国国際移植支援センターHP より

2. 前回議事要旨の承認の件

資料 1

資料に基づき逐次検討し、これを承認した。

3. その後の国際情勢、情報など

資料 2

- ・ 国際移植学会主催の Vancouver Forum 2005 (2005. 9. 15-16) についての概要紹介があった。  
Amsterdam Forum 2004 で生体腎移植のドナーのケアに関する指針・基準を定めた。ヴァンクーバーでは肝、肺、脾、小腸に関する同様の指針、基準が検討された。
- ・ WHO の政府機関あて通達 (2006. 1. 6. 受) の内容説明があった。  
2004. 12. のオタワ会議に基づいて、細胞および組織移植の実施にあたっての各国政府機関の果たさなければならない責務に関する通達で、加盟国として各自枠組みを作ることを要望するもの。日本の枠組みがWHOの希望にどこまで沿っているかを確認することになった。
- ・ 先週、オタワで会議があった。カナダ厚生省の主催で、移植（細胞、組織を含む）に伴って媒介される感染症の予防、安全管理についての会議。
- ・ 2006. 7. 23-27. ボストンで開かれる世界移植学会（国際移植学会と米国移植学会の合同開催）に倫理のシンポが2回ある。

4. 平成17年度研究計画進捗状況：

資料 3

- ・ データベース化と Web 公開事業の進捗状況  
図書カード形式（ファイルメーカー PRO の Ver7 で作製）の DB に 1300 近いデータを入力し、入力および検索など利用勝手をみながら試行錯誤でカードデザインを作っている。
- ・ データ検索システムに関わるプログラムの開発・作成をおこなっている。
- ・ アクセス制限システムの構築に関わるプログラムの開発・作成中。
- ・ データの集積、編集、入力の状況説明があり、今後あらたに行なうデータ（電子媒体のみでなく、ハードコピーでも可）収集の協力依頼があった。
- ・ 予算の執行について、現況が報告された。

5. 日本移植学会との合同 WG について

資料 4

- ・ 2005.12.末に厚生労働省特別研究事業（H17-特別-056）の予算がついた。第1回班会議をこの後予定

している。特研では、肝、腎、心の各研究会を通じて移植医にアンケート調査をする。現在診療中の患者について調査。このアンケートでは渡航後死亡した人は調査対象にならないので、渡航移植患者の移植成績、死因、合併症の頻度などは解明できない。

- ・ 臓器によって、“渡航移植”の内容がことなり、調査結果から提起される問題は全く異なることを、明確にしておく必要がある。極端にいうと、心は“渡航脳死移植”であって、欧米で行なわれており、アジアで行われた症例は含まれていない。問題点は“貿易摩擦”と高額医療費。肝は中国で主に移植されており、一部だがかなりの数が死刑囚からの提供によると考えられる。腎は“渡航生体移植”が多く、主たる問題点は臓器売買である。
- ・ 日本の渡航移植患者についての状況把握は第2次、第3次のアンケートが必要。4月以降の予算は？この研究班がバックアップするとして、あと1年。
- ・ 渡航移植後死亡した人のデータは集まらない。現地調査が必要。
- ・ 腎の渡航移植は現地調査で全数把握が可能か？現地を全て把握することができるか？
- ・ 肝は中国での調査になる。
- ・ 臓器売買、死刑囚の提供について、日本側の考え方を議論しておく必要があるのでは？
- ・ 非血縁提供者への金銭授与、死刑囚の臓器提供等は人権擁護上、倫理的に容認できないという見識で、中国の現地調査が可能か？中国国際移植支援センターのHPにアップされている内容以上の情報が得られるか？
- ・ 中国には学会レベルでも、国内全体を把握できる組織がない。両国のアカデミア間で協力して調査することは不可能。
- ・ 細胞の売買も underground で行なわれている？
- ・ 厚労省特研の小林班、当白倉班、合同WG、移植学会アドホック委員会の関係を明確にしておくこと、予算の件を念頭に置いて調査計画を立案すること、合同WGを有効に機能させること、を確認した。

## 6. その他

平成18年度の研究が継続になり、予算が認められたら班会議を開く。多分10月。